

## 环境在健康老龄化扮演的角色：空气污染的潜在影响

Charles W. Schmidt

<https://doi.org/10.1289/EHP4579-zh>

全球人口趋势正围绕着人类历史上一个前所未有的里程碑发展：据估计，到2020年，60岁以上人口的数量将首次超过5岁以下儿童的数量。<sup>1</sup> 在过去半个世纪里，全球生育率下降了一半，从1960年平均每个妇女生育5个孩子下降到今天的2.5个。<sup>2</sup> 此外，曾经的世界头号杀手，传染病以及对儿童和孕产妇健康构成严重威胁的疾病已得到了很好的控制，使更多的人比以往任何时候都活得更长。<sup>3</sup>

这一人口结构上的变化使人们对如何变老产生了兴趣，尤其是对老年医学领域“健康老龄化”能力。即具有活力、适应力以及健康的老年人。从这个角度看，活了多少年并不重要，重要的是有多少年可以不受疾病和残疾的影响。<sup>4,5</sup>

认知和身体机能的过早衰退对健康老龄化构成了威胁，越来越多的证据表明，环境暴露可能是造成这种衰退的原因之一。<sup>6,7,8,9</sup> 然而，长期以来，环境卫生领域对老年人的

研究一直不够深入。<sup>10</sup> 此外，毒理学家很少在年老的动物身上测试化学物质，因此关于它们对衰老机体影响的机理方面的理解是有限的。令人担忧的是，这个全球增长最快的人口群体可能没有在年轻人更容易忍受的环境暴露中受到足够的保护。

“毫不犹豫地说，有关环境化学物质及其对老年人和老龄化过程影响的出版文献极其有限。”美国环境保护署(EPA)国家健康与环境影响实验室(National Health and environmental effects Laboratory)主任 Wayne Cascio 说道。“如果我们想看到更多的人健康地迈入老年，那么我们需要更好地了解特定的有毒物质是如何促进老龄化过程的，无论是单独的还是联合的。我们还需要了解混合有毒物质、潜在的临床条件和老龄化的社会因素是如何造成不良后果的。”



“健康老龄化”意味着在一个人的晚年保持活力、适应力以及健康。随着全球人口转为老年人多于儿童，研究人员希望了解影响个体“健康”年龄的环境和遗传因素。Image: © iStockphoto/MindStorm-inc.

## 空气污染与痴呆症

越来越多的证据表明，某些空气污染物可能导致或加速与年龄有关的疾病。暴露于细微颗粒物 (PM<sub>2.5</sub>) 与痴呆症的发病率有关，<sup>11</sup> 痴呆症是当今社会面临的最沉重的与年龄相关的慢性疾病之一。痴呆症是一种反映记忆、推理、语言和其他认知功能减退的综合症。据估计，全球约有 4700 万人受到该病的折磨，预计到 2030 年，这一数字将增至 7500 万。<sup>12</sup>

据特拉维夫大学 (Tel Aviv University) 流行病学博士生 Gali Cohen 表示，多数有关老龄化的研究来自高收入国家。然而，到 2050 年，估计 80% 的 60 岁以上人口将生活在低收入国家，<sup>1</sup> 这些国家的空气污染水平往往超过世界卫生组织的指导标准。<sup>13</sup> 其中许多国家面临着与年龄有关的非传染性疾病（如心肺疾病）患病率的升高，<sup>14</sup> 其中一些疾病是由环境因素引起或加剧的。<sup>15</sup>

哥伦比亚大学梅尔曼公共卫生学院 (Mailman School of Public Health) 院长 Linda Fried 指出，发达国家受过教育、较富有的人患痴呆的比列正在下降，这些人一生中受益于更健康的环境和促进健康的资源，而在发展中国家，痴呆

症发病率却在持续上升。<sup>16</sup> “这告诉我，相当一部分痴呆症是可以预防的，”她说。

Fried 认为，较贫穷国家痴呆发病率的上升可能部分是由于空气污染物的毒性作用，而新的证据支持了这一观点。例如，研究人员在 2018 年的一份报告指出，在一些中国城市中识字测试分数下降与空气污染累积估计暴露量升高之间存在关联。<sup>17</sup> 年龄在 65+ 岁以上、受教育水平最低的男性中下降幅度最大。该研究的合著者、耶鲁大学公共卫生学院的助理教授 Xi Chen 说，这可能是由于中国受教育水平最低的男性更有可能在室外工作，一天中呼吸污染的空气许多小时。

然而，空气污染对认知能力的影响并非基于性别。另一个研究团队 2016 年的一项研究借鉴了妇女健康倡议记忆研究 (Women's Health Initiative Memory Study)，这是一项针对 65 岁以上美国女性的长期临床试验。研究人员估计，如果参与者在过去三年的平均 PM<sub>2.5</sub> 暴露水平超过 EPA 的 12 μm<sup>3</sup> 标准，那么她们患痴呆的风险增加近 2 倍。<sup>18</sup> 这种风险在携带两份 APOE ε4 等位基因的女性中最高，它是阿尔茨海默病的既定遗传风险因子。<sup>19</sup>



据估计，到 2050 年，全球 60 岁以上的人口有五分之四生活在低收入国家。贫穷国家的痴呆发病率已经在上升。其中一个原因可能是这些国家长期暴露在空气污染之中，其污染水平往往超过世界卫生组织的指导标准。<sup>13</sup> Image: © iStockphoto/photojournalis.

同一篇论文<sup>18</sup> 描述的动物实验有了补充的发现。在这种情况下，表达 *APOE ε4* 等位基因的雌性转基因小鼠在实验室中暴露于超细微空气粒子中。暴露 15 周后，它们的大脑已经积累了与人类阿尔茨海默病患者相同的高水平淀粉样蛋白。

南加州大学洛杉矶分校预防医学和神经病学副教授 Jiu-Chuan Chen 领导了这项研究的人体部分。他说，考虑到世界上越来越多的老年人居住在城市，这些调查结果令人担忧，因为城市的交通排放导致空气质量下降。<sup>20</sup>

然而，空气污染可能加速认知能力下降的潜在毒性机制仍不清楚。多年来，科学家们一直在争论各种假设：一些专家将其归咎于污染导致的心脏病以及脑血管系统的相应变化。还有人假设空气中的颗粒通过嗅觉系统中的神经连接直接进入大脑，然后引起破坏性的神经炎症。<sup>8</sup>“总而言之我们仍然不知道，”波士顿大学流行病学副教授 Jennifer Weuve 说。

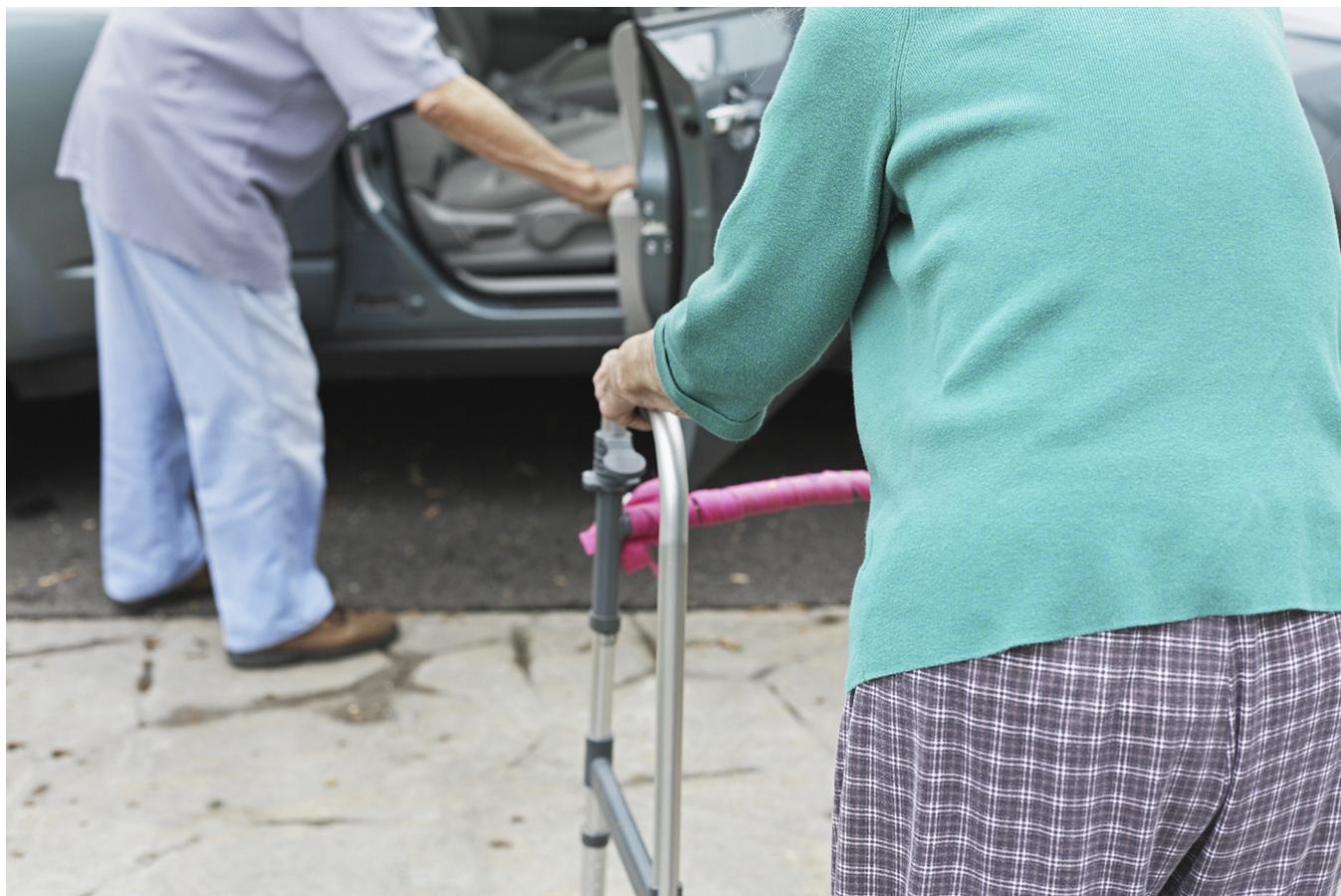
## 空气污染与脆弱

将空气污染与脆弱联系起来的证据更是有限。使研究变得复杂的事实是，脆弱并没有一个被广泛接受的临床定义。一项研究将其描述为“一种动态状态，影响一个人在一

个或多个个人功能领域（生理、心理和社会）遭受损失，这种状态是由一系列变量的影响引起的，增加了不良结局的风险。”<sup>21</sup> 脆弱的严重程度可以通过各种不同的诊断工具进行评估，这些工具反映了对这种情况的不同定义。<sup>22</sup>

其中一个工具是脆弱表型，由哥伦比亚大学的Fried和他的同事在 2001 年提出并验证。在这种表型中，5 个标准中必须满足至少 3 个标准：非有意的体重下降超过 10 磅、自我报告的疲惫、握力弱、行走速度慢和体育锻炼少。另一个工具是由加拿大新斯科舍省哈利法克斯市达尔豪斯大学（Dalhousie University in Halifax, Nova Scotia）老年医学教授 Kenneth Rockwood 于 2005 年发布的 7 分临床脆弱量表（Clinical Frailty Scale）。<sup>23</sup> 该量表根据一个人的活动水平、是否存在合并症（共存的慢性疾病）以及是否依赖他人的护理给脆弱评分。哥伦比亚大学 Robert N. Butler Columbia 老龄化中心（Robert N. Butler Columbia Aging Center）教授 Ursula Staudinger 解释说，脆弱表型反映了一种特定的老年综合症，而临床脆弱量表衡量的是多重病症。

身体脆弱的人身体和认知能力被削弱，这使他们处于摔倒、残疾，以及住院的高风险。<sup>24</sup> 一项使用多种定义的脆



在 85 岁以上的人群中，高达一半的人表现出脆弱的症状，<sup>25</sup> 但这种情况本身并没有一个被广泛接受的临床定义。一种被提出的定义就是所谓的脆弱表型，其特征是非有意的体重下降、疲惫、虚弱、行走速度慢和体育锻炼少。Image: © iStockphoto/Willowpix.

弱研究综述估计，在60岁以上人群中患病率约为10%，在85岁以上人群中患病率高达一半。<sup>25</sup>

关于室外空气污染如何影响临床脆弱量表的研究为数不多，其中一项发表于2013年。<sup>26</sup> 这项分析研究了1120名在10-13年前心脏病发作后幸存下来的老年人。在心脏病发作后的几年里，在典型的2年暴露期间暴露于较高的PM<sub>2.5</sub>水平的患者比暴露较少的患者更有可能变得脆弱，经过对临床混杂因素调整后。在另一篇论文中，同一团队的研究人员报告指出，与非脆弱的患者相比，随访期间体弱的心脏病患者空气污染与死亡率之间的关联更强。<sup>27,28</sup>

脆弱表型被用于2012年一项针对近3400名美国老年人的空气污染和肺功能的研究。<sup>29</sup> 在这项研究中，研究人员发现，与身体较健壮的参与者相比，脆弱的老年人中空气污染物暴露与肺功能低下之间的关联性更强。

科学家们还将脆弱（由脆弱表型定义）与铅暴露联系起来，其中最显著的特征出现在骨质疏松的女性身上。铅在骨骼中积聚，当骨骼脱钙时重新进入血液。2015年的一份报告中，<sup>30</sup> 研究人员假设，铅和/或镉暴露可能会导致身体脆弱。根据他们对第三次美国国家健康和营养调查（NHANES）数据的分析，60岁以上的成年人中，血铅含量较高的人比血铅含量较低的人更容易疲劳、虚弱和行动迟缓。

## 生物性衰老

痴呆和脆弱都是临床上明显与年龄相关的症状。然而，研究人员表示可以从环境因素如何影响生物衰老的亚临床标记中获得更多的视角。

实际年龄或生存的年数不同于生物学年龄，生物学年龄包含了未来疾病和早期死亡的风险因素。<sup>31</sup> 罹患致命疾病的风险使一个人的生理年龄比实际年龄要大；然而，到目前为止，很少有研究探讨环境暴露如何影响生物年龄的特定标记物。

2013年发表的一篇开创性论文列举了9个这样的标记物，或称“衰老标志”：基因组不稳定、端粒缩短、表观遗传改变、蛋白稳态丧失、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞间通讯改变。<sup>32</sup> 作者写道，每一种标记物都会导致“生理完整性的逐步丧失，导致功能受损以及更易死亡。”

Staudinger 强调说，目前还没有任何单一的标记物被证明能够独立地推动生物性衰老，尽管科学家们多年来一直试图寻找一种单一的标记物，她把这种寻找过程比作寻找圣杯。相反，Staudinger 说，多个标记物推动了衰老过程是更大难题的一部分。

其中，端粒长度引起了最初的研究兴趣。端粒是排列在染色体末端的DNA的延伸，它们的长度随着细胞的分裂而缩短。端粒过度缩短被认为是基因组不稳定的原因，也是心脏病和其他与年龄相关的健康问题的危险因素。<sup>33</sup> 在

2016年对166名不吸烟的老年人进行的一项研究中，研究人员报告称，端粒长度与估计的PM<sub>2.5</sub>的年度居民暴露量呈负相关。<sup>34</sup> 据此，Staudinger 说，端粒缩短与人类生物衰老之间的整体证据并非一致。

最近，可能加速衰老的表观遗传学因素开始受到关注。表观遗传的改变改变了基因的表达方式，与它们的核苷酸序列不一致，而且往往是由于甲基随着时间的推移在DNA上积累。这些甲基化模式与各种疾病状态相关，可以通过多种方式进行测量。加州大学洛杉矶分校人类遗传学和生物统计学教授 Steve Horvath 开发了一种“表观遗传老化时钟”，用来计算一种称为DNA甲基化年龄（DNAm 年龄）的测量方法，也被称为表观遗传年龄，这是基于DNA上一组353个CpG位点的甲基化模式。<sup>35</sup> 这些位点选择性地获得或失去甲基，以应对环境压力。

根据 Horvath 的说法，DNAm 的年龄“即使在对实际年龄、性别、吸烟和其他死亡风险因素进行调整后，仍然可以预测寿命。”他说，最新版本的表现遗传生物钟，如 DNAm GrimAge，是死亡时间、患冠心病时间、患癌症时间和合并症数量的特别强的预测因子。<sup>36</sup>

在证明 DNAm 的年龄也可以预测脆弱和其他与年龄相关的情况后，<sup>37,38,39</sup> 研究人员开始研究该测量方法如何随着老年人的环境暴露而变化。首次调查由马萨诸塞州波士顿哈佛大学的医学博士生 Jamaji Nwanaji-Enwerem 牵头，测量了参加老龄化研究（Normative Aging Study）的1032名老年男性的表现遗传年龄，老龄化研究是由美国退伍军人事务部（U.S. Department of Veterans Affairs）主持的。作者得出结论，暴露于PM<sub>2.5</sub>最高百分位的男性，其表现遗传学年龄比他们的实际年龄（平均74.8岁）大半岁左右。<sup>40</sup>

这项研究的合著者、纽约梅尔曼公共卫生学院环境卫生科学系主任 Andrea Baccarelli 表示，尽管半年的时间似乎并不长，但如果将其推断到更大的人群，非同小可。“影响的程度与空气污染对人口预期寿命的影响程度大致相同。”他说。“这是一个很小的影响，但却影响到每个人，因此全世界都有大量的人死亡。”

研究人员对由1799名德国老年男性和女性组成的队列进行的研究得出了相似的结论：无论男女，较高的PM<sub>2.5</sub>暴露水平与表观遗传年龄平均增长约三分之一有关联。<sup>41</sup> 美国和德国的研究都测量了血液样本中的DNAm年龄。然而，据 Horvath 说，通过测量其他组织中的甲基化模式也可以获得额外的信息。例如，他推测，与痴呆症相关的模式可能在大脑中更明显。

科学家们仍然不知道PM<sub>2.5</sub>暴露是如何（甚至是否）改变甲基化模式的。Horvath 正在展开啮齿动物研究的合作，以揭开其机理的奥秘。由南加利福尼亚大学的博士生 Amin Haghani 领导的研究人员将小鼠暴露于超细微粒子。Horvath 说：“我们的数据表明粒子可能会进入大脑，但我们对此并



2013 年，研究人员发现了 9 种细胞和分子的变化，它们反映了不同生物，尤其是哺乳动物衰老过程的特征。确定这些“衰老标志”可以为未来的研究提供信息，从而提高我们对衰老机制的理解。Image: López-Otín et al. (2013).<sup>32</sup>

- 基因组不稳定
- 端粒缩短
- 表观遗传改变
- 蛋白稳态丧失
- 营养感应失调
- 线粒体功能障碍
- 细胞衰老
- 干细胞耗竭
- 细胞间通讯改变



随着对老龄化相关过程和影响的深入理解，可能会设计出支持健康老龄化的干预措施。这些干预措施可能包括保护老年人免受年轻人更容易忍受的环境污染的法规。然而，老年人口的异质性使得很难将特定的风险归因于这一年龄组。Image: © iStockphoto/vgajic.

不确定。”尽管如此，他补充道，他们未发表的研究结果也指出了其他因素，如广泛存在的 DNA 甲基化变化、神经炎症和类似阿尔茨海默病某些神经毒性效应。

## 风险归属

生物性衰老因子的标记物能否纳入新的监管标准以更好地保护老年人？Staudinger 认为，有生物标记的环境研究非常重要，“尤其是当它们与临床诊断和行为测量相结合的时候。”与此同时，Horvath 说，他最近获得了国家老龄化研究所的资助，研究表观遗传生物钟如何用于临床干预试验以促进健康老龄化；然而，他补充说，就目前而言，“我们还远远不能使用这些工具来制定监管标准，尽管 DNA 甲基化有望在未来的某个时候可以用于这一目的。”

EPA 的 Cascio 是美国毒理学学会 2018 年年会上老龄化与环境研讨专题的小组成员。研讨会的假设是，老年人对环境有毒物质有独特的易感性，而这些有毒物质尚未得到充分的关注。Cascio 说，EPA 官员意识到这些易感性，他补充道，EPA 也在努力应对高度异质的老龄化人口带来的特定风险的挑战。他说，脆弱是环境风险评估中一个特别

模糊的描述，EPA 的政策文件同样指出，脆弱的人“不应与年纪较大、身体较健康的成年人分开考虑”，因为这个词本身就有“含糊甚至有时相互矛盾的定义。”<sup>42</sup>

Cascio 指出，EPA 的可持续和健康社区研究项目 (Sustainable and Healthy Communities Research Program) 以及空气和能源研究项目都注意到了老年人群的风险问题，尽管 EPA 并没有专门针对老年人。老年人的易感性“在我们的研究中更为综合”，他补充道，“当我们重写战略研究计划时，这种人口结构的变化将成为一个讨论的话题。”

**Charles W. Schmidt**，居住在缅因州波特兰市，获奖科普作家，为《科学美国人》(Scientific American)、《科学》(Science)、《自然》(Nature) 系列出版物，以及许多其他杂志、研究期刊和网站撰稿。

## References

1. WHO (World Health Organization). 2018. Ageing and Health. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [accessed 9 September 2019].
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2019. World Population Prospects 2019: Highlights. [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_Highlights.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf) [accessed 9 September 2019].
3. WHO. 2019. Projections of Mortality and Burden of Disease, 2004–2030. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections2004/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2004/en/) [accessed 9 September 2019].

4. Stowe JD, Cooney TM. 2015. Examining Rowe and Kahn's concept of successful aging: importance of taking a life course perspective. *Gerontologist* 55(1):43–50, PMID: 24906516, <https://doi.org/10.1093/geront/gnu055>.
5. Rowe JW, Kahn RL. 1997. Successful aging. *Gerontologist* 37(4):430–440, PMID: 9279031, <https://doi.org/10.1093/geront/37.4.433>.
6. Cohen G, Gerber Y. 2017. Air pollution and successful aging: recent evidence and new perspectives. *Curr Environ Health Rep* 4(1):1–11, PMID: 28101729, <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0127-2>.
7. Simoni M, Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Viegi G. 2015. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis* 7(1):34–45, PMID: 25694816, <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.10>.
8. Weuve J. 2014. Invited commentary: how exposure to air pollution may shape dementia risk, and what epidemiology can say about it. *Am J Epidemiol* 180(4):367–371, PMID: 24966217, <https://doi.org/10.1093/aje/kwu153>.
9. Fougère B, Vellas B, Billet S, Martin PJ, Gallucci M, Cesari M. 2015. Air pollution modifies the association between successful and pathological aging throughout the frailty condition. *Ageing Res Rev* 24:299–303, PMID: 26462883, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.09.004>.
10. Sorrentino JA, Sanoff HK, Sharpless NE. 2014. Defining the toxicology of aging. *Trends Mol Med* 20(7):375–394, PMID: 24880613, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.04.004>.
11. Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, Beevers SD, Cook DG, Strachan DP, et al. 2018. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ Open* 8(9):e022404, PMID: 30206085, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022404>.
12. WHO. 2017. 10 Facts on Aging. <https://www.who.int/features/factfiles/dementia/en/> [accessed 9 September 2019].
13. WHO. 2016. WHO Releases Country Estimates on Air Pollution Exposure and Health Impact. <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-09-2016-who-releases-country-estimates-on-air-pollution-exposure-and-health-impact> [accessed 9 September 2019].
14. WHO. 2014. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex, and Country, 2000–2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
15. Norman RE, Carpenter DO, Scott J, Brune MN, Sly PD. 2013. Environmental exposures: an underrecognized contribution to noncommunicable diseases. *Rev Environ Health* 28(1):59–65, PMID: 23612529, <https://doi.org/10.1515/revveh-2012-0033>.
16. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. 2017. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med* 177(1):51–58, PMID: 27893041, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>.
17. Zhang X, Chen X, Zhang X. 2018. The impact of exposure to air pollution on cognitive performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(37):9193–9197, PMID: 30150383, <https://doi.org/10.1073/pnas.1809474115>.
18. Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, et al. 2017. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry* 7(1):e1022, PMID: 28140404, <https://doi.org/10.1038/tp.2016.280>.
19. Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 9(2):106–118, PMID: 23296339, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>.
20. Global Coalition on Aging, McGraw Hill Financial Global Institute. 2016. Aging and Urbanization: Principles for Creating Sustainable, Growth-Oriented and Age-Friendly Cities. [https://globalcoalitiononaging.com/wp-content/uploads/2018/06/AgingUrbanization\\_115.pdf](https://globalcoalitiononaging.com/wp-content/uploads/2018/06/AgingUrbanization_115.pdf) [accessed 9 September 2019].
21. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. 2010. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook* 58(2):76–86, PMID: 20362776, <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2009.09.005>.
22. Buckinx F, Rolland Y, Reginster J-Y, Ricour C, Petermans J, Bruyère O. 2015. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Pub Health* 73:19, PMID: 25866625, <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0068-x>.
23. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I. 2005. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J* 173(5):489–495, PMID: 16129869, <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
24. Xue QL. 2011. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 27(1):1–15, PMID: 21093718, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.009>.
25. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. 2013. Frailty in elderly people. *Lancet* 382(9901):19–25, PMID: 23395245, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
26. Myers V, Broday DM, Steinberg DM, Yuval, Drory Y, Gerber Y. 2013. Exposure to particulate air pollution and long-term incidence of frailty after myocardial infarction. *Ann Epidemiol* 23(7):395–400, PMID: 23790344, <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.05.001>.
27. Myers V, Drory Y, Gerber Y. 2014. Clinical relevance of frailty trajectory post myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 21(6):758–766, PMID: 23027593, <https://doi.org/10.1177/2047487312462828>.
28. Gerber Y, Myers V, Broday DM, Steinberg DM, Yuval, Koton S. 2014. Frailty status modifies the association between air pollution and post-myocardial infarction mortality: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 63(16):1698–1699, PMID: 24530681, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.026>.
29. Eckel SP, Louis TA, Chaves PH, Fried LP, Margolis AH. 2012. Modification of the association between ambient air pollution and lung function by frailty status among older adults in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 176(3):214–223, PMID: 22811494, <https://doi.org/10.1093/aje/kws001>.
30. García-Esquinas E, Navas-Acien A, Pérez-Gómez B, Rodríguez Artalejo F. 2015. Association of lead and cadmium exposure with frailty in US older adults. *Environ Res* 137:424–431, PMID: 25622281, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.013>.
31. Basaraba S. 2019. Defining chronological and biological age. <https://www.verywellhealth.com/what-is-chronological-age-2223384> [accessed 9 September 2019].
32. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell* 153(6):1194–1217, PMID: 23746838, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
33. Calado RT, Young NS. 2009. Telomere diseases. *N Engl J Med* 361(24):2353–2363, <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903373>.
34. Pieters N, Janssen BG, Dewitte H, Cox B, Cuyppers A, Lefebvre W, et al. 2016. Biomolecular markers within the core axis of aging and particulate air pollution exposure in the elderly: a cross-sectional study. *Environ Health Perspect* 124(7):943–950, PMID: 26672058, <https://doi.org/10.1289/ehp.1509728>.
35. Horvath S. 2013. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 14(3156): PMID: 24138928, <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
36. Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, et al. 2019. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging* 11(2):303–327, PMID: 30669119, <https://doi.org/10.18632/aging.101684>.
37. Brietling LP, Saum K-U, Perna L, Schöttker B, Holleczek B, Brenner H. 2016. Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clin Epigenetics* 8(21): PMID: 26925173, <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0186-5>.
38. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, Peters MJ, Ward-Caviness CK, Tsai PC, et al. 2016. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)* 8(9):1844–1865, PMID: 27690265, <https://doi.org/10.18632/aging.101020>.
39. Horvath S, Raj K. 2018. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 19(6):371–384, PMID: 29643443, <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>.
40. Nwanaji-Enwerem JC, Colicino E, Trevisi L, Kloog I, Just AC, Shen J, et al. 2016. Long-term ambient particle exposures and blood DNA methylation age: findings from the VA Normative Aging Study. *Environ Epigenet* 2(2):dvw006, PMID: 27453791, <https://doi.org/10.1093/eep/dvw006>.
41. Ward-Caviness CK, Nwanaji-Enwerem JC, Wolf K, Wahl S, Colicino E, Trevisi L, et al. 2016. Long-term exposure to air pollution is associated with biological aging. *Oncotarget* 7(46):74510–74525, PMID: 27793020, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12903>.
42. U.S. Environmental Protection Agency. 2007. Summary Report of a Peer Involvement Workshop on the Development of an Exposure Factors Handbook for the Aging. EPA/600/R-07/061. [http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscmm.getfile?p\\_download\\_id=467327](http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscmm.getfile?p_download_id=467327) [accessed 9 September 2019].